

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1972

N° 85

THESE
pour le
DOCTORAT en MEDECINE

[Diplôme d'Etat]

CONTRIBUTION à L'ETUDE d'un
ANTIDEPRESSEUR
DOXEPINE

par

M^e Anne FILY

née le 30 MARS 1944 à PARIS -12^e

Présentée et Soutenue Publiquement le 19 DEC. 1972

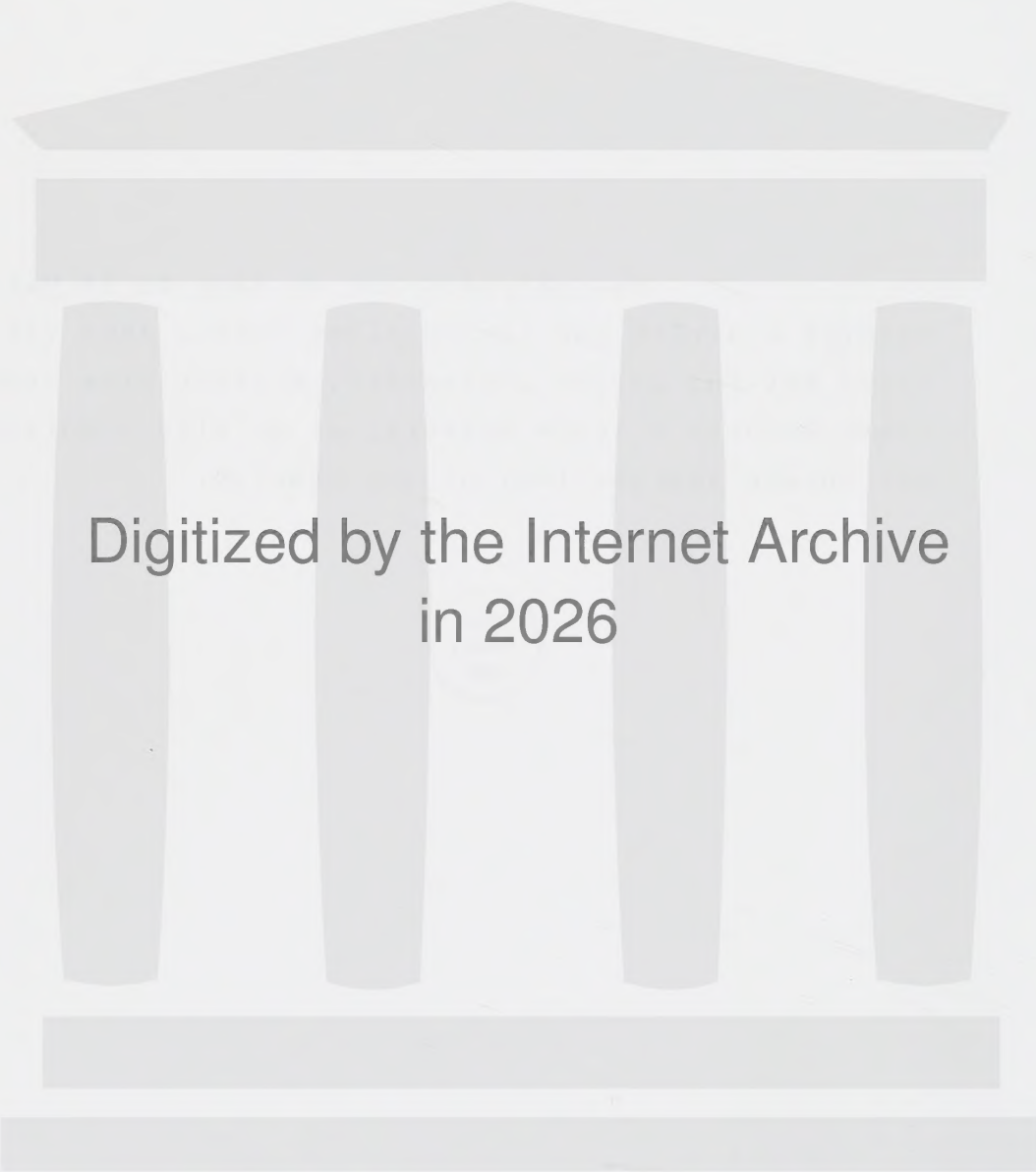
Président: M. le Professeur A. VALLA

A. C. E. M. C. Editeur



Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN, fondée en 1438

Par délibération en date du 29 Mars 1969, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550819_0023

FACULTE DE MEDECINE DE CAEN

PROFESSEURS

MM.	N...	Clinique obstétricale
	FOUCAULT	Pathologie expérimentale
	GUIBE	Clinique chirurgicale A
	GUIHARD	Pédiatrie
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
	LEMAIRE	Physiologie
	LEMENAGER	Séméiologie
	LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PHELINE	Anatomie
	N...	Clinique médicale A
	POULAIN	Médecine opératoire
	SAVINI	Pharmacologie
	VALLA	Médecine générale et thérapeutique
	VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	BRION	Psychiâtrie
	FABRE	Physiologie
	IZARD	Histologie et embryologie
	MOREL	Bactériologie, virologie
	MORIN	Neurologie
	POILPRE	Psychiâtrie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
	BEUVE-MERY	Médecine interne
	DAVERNE	Electro-radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	EVARD	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
	FERNANDEZ	Physique médicale
	GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, hygiène
	GIGNOUX	Chirurgie générale
	LECHEVALIER	Neurologie
	LEVY	Gynécologie et obstétrique
	LOYAU	Rhumatologie
	MOULIN	Pharmacologie
	QUESNEL	Anesthésiologie
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	THERET	Histologie et embryologie
	THOMAS	Immunologie, hématologie
	VENEZIA	Pédiatrie
	ABBATUCCI	Radiologie 'Maître de conférences associé)

A mon mari, en témoignage
de l'aide et du soutien constants que j'ai
trouvés près de lui durant de longues
années d'étude

A notre Président de thèse
Monsieur le Professeur agrégé VALLA
il a été notre maître et nous sommes
et demeurons son élève

A Monsieur le Docteur MOREL

Médecin-Chef des Hopitaux psychiatriques

Qu'il trouve ici l'expression de notre
reconnaissance pour l'aide constante
qu'il nous a apportée tant dans son
service que par des conseil éclairés.

A Monsieur le Professeur MORTIN
dont nous avons été l'élève, qu'il trouve ici
le témoignage de notre reconnaissance

A Monsieur le Professeur LEMENAGER
que nous remercions d'avoir bien voulu nous juger

Nous remercions les laboratoires P H A R T E C
pour l'aide qu'ils nous ont apportée

P L A N

- I - INTRODUCTION
- II - RAPPELS CLINIQUES SUR LE SYNDROME DEPRESSIF
- III - PHARMACOLOGIE
- IV - ESSAIS CLINIQUES ANTERIEURS
- V - BUT DE L'EXPERIMENTATION - PROTOCOLE D'ETUDE
 - a/ but de l'expérimentation
 - b/ méthode d'étude
 - c/ matériel d'étude
 - d/ critères de choix
 - e/ critères d'élimination
 - f/ mode d'administration.
- VI - RESULTATS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES
 - DISCUSSION DE CES RESULTATS
- VII - EFFETS SECONDAIRES - INCIDENTS
- VIII - CONCLUSIONS
- IX - BIBLIOGRAPHIE

I ~ INTRODUCTION

Au cours de ce travail nous nous proposons d'apporter une contribution à l'étude d'un antidépresseur commercialisé depuis un an environ sous le nom de Doxépine. Ce produit a été déjà été envisagé sous ses différentes possibilités thérapeutiques ; personnellement nous nous attacherons uniquement à son action antidépressive, bien que son potentiel anxiolytique soit difficilement dissociable de son efficacité antidépressive.

Nous essaierons dans un premier temps de cerner l'entité complexe de ce qu'il est convenu d'appeler syndrome dépressif.

L'étude du produit lui même comprendra une approche pharmacologique. Nous envisagerons ensuite les travaux déjà effectués sur ce sujet et leurs principales conclusions. Le processus d'essai sera analysé avant d'obtenir une approximation statistique des résultats.

Les observations recueillies personnellement seront ensuite exposées en essayant de les regrouper en fonction des analogies cliniques.

II - RAPPEL CLINIQUE SUR LE SYNDROME DEPRESSIF

1 - Le syndrome dépressif

Les contours précis du syndrome dépressif sont très difficiles à cerner. Ce terme de déprimé peut aussi bien qualifier le patient fatigué "qui ne se sent moralement pas bien", que le mélancolique qui, psychiatriquement parlant est le type même du déprimé. NACHT et RACAMIER en donnent la définition suivante : "C'est un état pathologique de souffrance psychique et de culpabilité consciente accompagné d'un abaissement marqué du sentiment de valeur personnelle et d'une diminution non déficitaire de l'activité mentale, psychomotrice et même organique" (in Lambert 1965).

Nous allons donc dans un premier temps faire un bref rappel clinique des différents aspects de ce syndrome.

A/ Le syndrome dépressif de la mélancolie - syndrome dépressif type

Les sentiments dépressifs occupent le premier plan du tableau clinique. Le malade ressent essentiellement une très forte douleur morale, expression exacerbée d'une grande tristesse. Cette douleur morale, englobe un découragement extrême, une dévalorisation de soi entremêlée de regrets, voire de véritables remords. Il s'agit même d'une culpabilisation véritable, le malade étant persuadé d'être la cause patente des ennuis de ceux qui l'entourent. Parfois il s'agit plutôt d'une "cénesthésie douloureuse" ressortant de la perturbation de l'ensemble des sensations internes qui sont le fondement de l'expérience sensible. Dans tous les cas, le malade ressent un émoussement de ses sensations affectives habituelles, véritable "anesthésie affective". Son comportement est empreint d'un très grand pessimisme, quand il ne s'agit pas d'une véritable inhibition. Ce ralentissement psychomoteur risque de masquer le danger majeur d'un tel état : le suicide. Le mélancolique est un suicidaire potentiel quel que soit le moment où l'on considère la maladie. Parfois il extériorise directement ses idées d'autolyse "après ce

que j'ai fait je n'ai plus qu'à disparaître", souvent, elles sont en fait sous jacentes et le malade en convient lors d'un entretien postérieur à son hospitalisation. Mais qu'il s'agisse d'une mélancolie stuporeuse où le malade est totalement inhibé ou d'un malade qui ne convient pas qu'il ait voulu se tuer, le risque existe, souvent d'autant plus grand qu'il est mieux dissimulé.

L'évolution de la crise de mélancolie se fait vers la guérison spontanée en quelques mois, évolution considérablement abrégée par les antidépresseurs et la sismothérapie.

B/ Les formes cliniques de la dépression mélancolique :

a/ La dépression mélancolique simple :

Le syndrome dépressif résume pratiquement la maladie. Il est essentiellement basé sur un ralentissement de l'activité et une très grande fatigue. C'est donc un syndrome d'inhibition prédominante.

b/ La mélancolie stuporeuse :

Le malade, immobile, est figé dans une expression de tristesse et de souffrance intenses. L'inhibition est donc le signe majeur.

c/ La mélancolie anxieuse :

Le malade est agité, en proie à une véritable crise d'angoisse permanente. Le risque suicidaire est grand, d'autant que ce malade est en proie à une véritable peur panique.

d/ La mélancolie délirante :

La dépression est ici très polymorphe, intriquée très étroitement avec les thèmes délirants.

C/ Dépansions névrotiques

D'après P.JANET "Les névroses sont des maladies de la personnalité caractérisées par des conflits intra psychiques qui inhibent les conduites sociales". Les éléments à peu près constants et caractéristiques du syndrome dépressif se trouvent tous contenus dans le cadre des troubles

névrotiques définis par H.EY "troubles sexuels (frigidité ou impuissance)", agressivité, troubles du sommeil, asthénie, troubles fonctionnels.

1/ Névrose d'angoisse

"La névrose d'angoisse constitue une sorte de tronc commun de l'organisation névrotique en marche vers des conduites névrotiques plus stables et plus systématisées" (Freud).

L'angoisse est un facteur constant des syndromes dépressifs. Le syndrome psychique de l'angoisse comporte pour H. EY une série de sentiments paralysants et pessimistes, une inquiétude, de l'appréhension, du découragement. Ces divers sentiments suscitent de la part du sujet d'abord une révolte, puis il les subit, attiré par une sorte de "fascination" ou de "vertige".

Ces symptômes sont plus ou moins atténués dans la névrose d'angoisse chronique et ne sont pas constamment au devant du tableau clinique présenté par le déprimé. Mais leur présence latente est d'une telle constance que MONTASSUT a pu parler de "dépression constitutionnelle" pour concrétiser la notion d'angoisse chronique et familiale.

2/ Névrose phobique

Elle est caractérisée par la systématisation de l'angoisse sur des personnes, des choses, des situations ou des actes qui deviennent l'objet d'une terreur paralysante. Le caractère phobique implique un esprit perpétuellement en "état d'alerte", un camouflage systématique d'où d'après H.EY une grosse difficulté à supporter l'analyse qui "met à nu le contenu mental". Le phobique soit, subit passivement son "mal être" et présente de nombreuses inhibitions (notamment sexuelles),

facteurs souvent retrouvés dans le syndrome dépressif. Ou bien, il adopte un comportement de "fuite en avant" par une suroccupation par exemple. Dans les deux cas il n'est pas rare qu'après des années de lutte intérieure pour masquer ses troubles le phobique s'effondre dans un syndrome dépressif complet. Un tableau clinique de phobie pouvant d'ailleurs être une forme clinique de la dépression mélancolique (phobie du suicide ou phobie de tuer ses enfants).

3/ Hystérie

Pour FREUD il s'agit d'une névrose caractérisée par "l'hyperexpressivité somatique des idées, des images et des affects inconscients". Pour H. EY le syndrome dépressif se rencontre fréquemment chez ces névrosés prenant parfois le masque de véritables crises mélancoliques.

4/ Névrose obsessionnelle

Elle se définit par le caractère forcé (compulsionnel) des sentiments, d'idées ou de conduites qui s'imposent au sujet et l'entraînent dans une lutte inépuisable sans qu'il cesse pourtant de considérer lui-même ce parasitisme incoercible comme dérisoire (H. EY). Dans la névrose obsessionnelle, à côté des idées obsédantes, de l'activité compulsive à laquelle répondent les "rites magiques", conjuratoires, on trouve un syndrome différent du syndrome dépressif mais qui en clinique se traduit partiellement de la même façon : la psychasthénie. Le psychasthénique est en effet un perpétuel fatigué en proie au désarroi, qui ne sait plus adapter sa conduite au réel. Il est incapable d'une décision, incapable d'attention, incapable d'exécuter un acte compliqué.

5/ Dépression et involution sénile

Le syndrome dépressif peut être un mode d'entrée pour le vieillard

dans la démence. Il peut s'agir, soit de dépression simple avec insomnie, hypocondrie, légère désorientation et troubles de la mémoire. Mais on peut aussi observer d'emblée une crise de mélancolie anxieuse typique avec autoaccusation, persécution, plus ou moins d'inhibition et idées suicidaires. Le suicide chez la personne âgée est relativement fréquent, tendant à augmenter en fréquence jusqu'à 65 ans pour diminuer ensuite.

6/ Dépression réactionnelle

Les symptômes sont très polymorphes et leur intensité respective très variable. Leurs caractères communs sont d'être apparus après un événement vécu comme traumatisant par le sujet. "La majorité des états dépressifs est réactionnelle même si la cause est insignifiante ou n'apparaît pas, soit que le domaine des dépressions réactionnelles doive être considérablement réduit puisque le traumatisme déclenchant ne fait que donner forme à la personnalité pathologique sous jacente, c'est à dire qu'actualiser les conflits sous jacents". (in LAMBERT GM de France 1.4.65).

7/ Dépression symptomatique d'affections organiques

Certaines formes de dépression, notamment à forme pseudo mélancolique peuvent avoir pour origine une T.C. On trouve également des tableaux dépressifs dans de nombreuses affections endocriniennes (diabète myxoedème etc...) ou dans certaines affections au long cours.

III - PHARMACOLOGIE

Pharmacologie

La Doxépine (11-diméthylaminopropylidène 6 H est un composé tricyclique dérivé de la Benzoxépine.

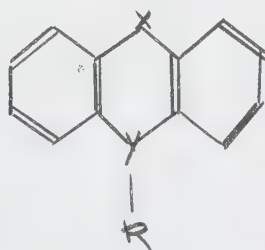
Ce corps possède un noyau central heptagonal sur lequel est greffée une chaîne latérale dérivée du groupement diméthyl aminopropyle, lié à un carbone. Cette structure rapproche donc la doxépine de deux autres dépresseurs tricycliques: l'amitryptiline dont le noyau central est le cycloheptadiène et l'imipramine dont le noyau central est l'azépine.

La première étude pharmacologique du produit entreprise en 1964 par CONSTANTINE et SCHARIBINE met en évidence une action spasmolytique et vasodilatatrice périphérique.

Puis RIBBENTROP et SCHAUMANN en 1965 envisagent les propriétés anticholinergiques périphériques et centrales de la doxépine.

Enfin CAHEN en 1968 complète ces travaux par une étude pharmacologique précise dont nous retiendrons les principaux éléments.

Pour CAHEN, l'analogie structurale de la doxépine avec l'amitryptiline, l'imipramine et la phénotiazine peut être schématisée par la formule générale :



ce qu'il résulte dans le tableau suivant :

Nomenclature	Référence	Noyau central	X	X	R
Doxépine	I	oxazépine	C	O	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Amitriptyline	II	cycloheptadiene	C	CH_2	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Imipramine	III	azépine	N	CH_2	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Phénothiazine	IV	thiazine	N	S	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$

R. CAHEN étudie ensuite les spectres d'activité thymoanalytique et psychotropes de la doxépine.

1/ Spectre d'activité thymoanalytique

La recherche de propriétés thymoanalytiques étant vaine chez l'animal normal R. CAHEN a tenté de créer expérimentalement une situation comparable à celle de la dépression par administration à l'animal de réserpine (4-5) ou de tétrabénazine (6-7). Il détermine également si la doxépine potentialise l'effet stimulant central d'un composé adrénergique capable de franchir la barrière hématoencéphalique tel que la dexamphétamine

a/ Action antiréserpine

Chez 60 souris femelles Charles River d'un poids voisin de 20 gr l'injection intrapéritonéale de 20 mg/Kg de doxépine protège 50 % des animaux vis à vis de la ptose des paupières, de l'hypothermie et de la paralysie qu'exerce une dose moitié moindre d'amitryptiline.

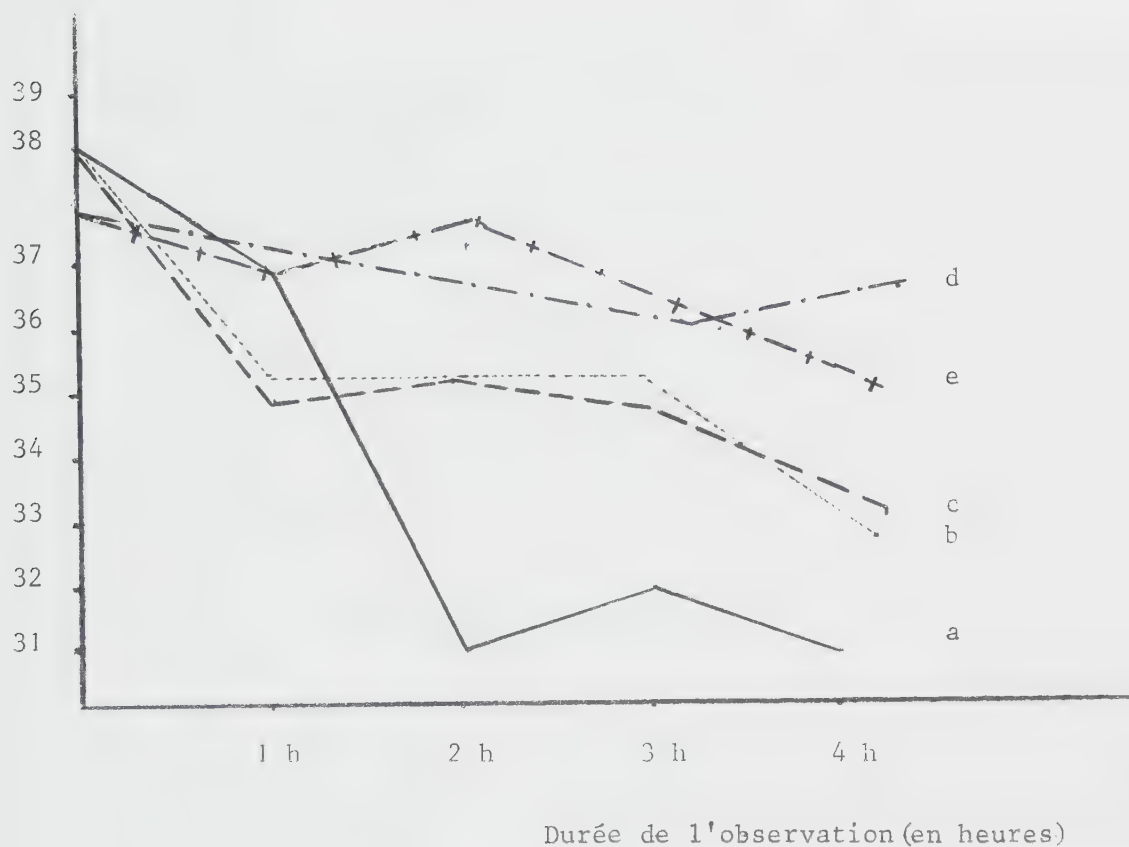
b/ Action antitetraabenazine

Chez 48 rats mâles Charles River d'un poids de 150 à 190 g, la doxépine (10 mg/Kg) inhibe l'effet diarrhéique et hypothermiant de la tétrabénazine (50 mg/Kg) l'effet est voisin de celui de la même dose d'amitryptiline.

c/ Action synergique de la dexamphétamine

10 mg/Kg intra péritonéal de doxépine potentialisent les mouvements stéréotypés qu'exercent chez 48 rats 5 mg/Kg intra péritonéal de dexamphétamine.

- a — Témoign résérpine à 2,5 mg/Kg
 b Doxépine à 5 mg/Kg
 c --- Doxépine à 10 mg/Kg
 d ---- Amitriptyline à 5 mg/Kg
 e —+— Amitriptyline à 10 mg/Kg



ACTION ANTIRESERPINE DE LA DOXEPINE CHEZ LA SOURIS

II/ Spectre d'activité psychotrope

a/ modification du comportement des animaux en situation libre

La mobilité spontanée de 84 souris femelles Charles River, enregistrée par une méthode actigraphique et leur capacité d'exploration, déterminée par l'épreuve de la planche à trou sont diminuées par injection intra-péritonéale de 2 à 12 mg par Kg de doxépine : l'effet est moindre que celui de l'amitriptyline et surtout que celui de la chlorpromazine.

b/ Potentialisation de l'action hypnotique de l'hexobarbital

La doxépine, aux doses de 10 à 30 mg/Kg prolonge considérablement la durée de l'effet hypnotique ou l'hexobarbital (100 mg/Kg chez 84 souris).

c/ Spectre anticonvulsivant

Le spectre anticonvulsivant de la doxépine est limité à la composante tonique de la convulsion provoquée par des stimulations maximales électriques et chimiques. Cette propriété se retrouve avec l'amitriptyline et la phénytoïne.

d/ Modifications de l'électrocorticogramme

Chez 10 lapins non anesthésiés, la doxépine aux doses de 1 à 2 mg/Kg par voie intra veineuse ralentit et augmente l'amplitude des ondes corticales aux doses de 1,5 à 2 M/Kg, il bloque la réaction d'arrêt. Cette synchronisation du tracé électrocortical que produit la doxépine la rapproche de la chlorpromazine.

e/ Inhibition des réactions conditionnelles d'évitement

La doxépine à la dose de 20 mg/Kg intra-péritonéal, déconditionne 17 rats Long Evans aux réflexes d'évitement discriminatifs (cage de Warnet) et non discriminatifs (Sidman). Il est plus actif que l'amitriptyline mais moins actif que la chlorpromazine.

Distribution et métabolisme de la Doxépine

Les études de D.C. HOBBS montrent qu'il existe une parenté très étroite entre le métabolisme de la doxépine et celui d'autres dérivés tricycliques tels l'imipramine et l'amitriptyline.

La doxépine est, d'après D.C. HOBBS facilement administrable elle apparaît rapidement sous sa forme initiale et sous forme déméthylée dans le sang. D'autres métabolites de ce corps sont retrouvés dans la salive et dans l'urine. Seules la forme initiale et la forme déméthylée sont détectées dans le sang et ce, avec la même proportion isostérique que dans le produit d'origine.

Pour D.C. HOBBS, la chaîne des transformations métaboliques inclut donc une déméthylation, une N oxydation, une hydroxylation et une glycuconjugaison.

Chez le rat, ces divers métabolites sont trouvés au niveau de tous les tissus examinés, mais ils en disparaissent rapidement, ne persistant qu'au niveau de l'iris. On retrouve également cette affinité pour la Mélanine dans les études menées in vitro sur l'iris de boeuf, où la doxépine est moins vite éliminée que l'amitriptyline.

IV ~ ESSAIS CLINIQUES ANTERIEURS

Essais cliniques antérieurs

La première publication sur la doxépine faite par BERGENER et BEHRENDTS porte sur 83 malades déprimés. Cet article fait état d'une action essentiellement désinhibitrice apparaissant en moyenne au décours de la première semaine de traitement. Par contre, pour ces auteurs l'action sédatrice du produit est faible.

Par la suite, de nombreuses études furent entreprises sur ce produit. Deux seulement furent pharmacologiquement "contrôlées", c'est à dire faites en double aveugle et par rapport soit à un placebo, soit à un produit connu. D'après H. M. VAN PRAAG :

- tous les expérimentateurs considèrent la doxépine comme un antidépresseur efficace avec une composante sédatrice importante. (la moitié des essais fut pharmacologiquement contrôlée avec de l'amitriptyline). Les patients étaient tous dépressifs mais les symptômes présentés étaient hétérogènes ; seule l'anxiété était à peu près constamment présente.

- l'effet anxiolytique est marqué et semble comparable à celui du chlórdiazépoxide (Librium) ou à celui du diazépam (Valium).

- les différents auteurs ne sont pas unanimes quant à l'efficacité relative du produit par rapport aux autres antidépresseurs tricycliques ou aux autres anxiolytiques (la doxépine étant surtout confrontée à l'amitriptyline).

- la posologie optimale de la doxépine est comprise entre 100 et 300 mg. Certains malades reçoivent des doses allant jusqu'à 600 mg sans incident notable. Une posologie supérieure est rejetée parce-que génératrice de trop d'effets secondaires. L'action maximum du produit se fait sentir pour ces auteurs vers la troisième semaine de traitement.

Depuis la publication de VAN PRAAG (1970) la doxépine a surtout été étudiée en pays anglo-saxons et ce, sur deux plans différents. La plupart des auteurs s'attachent à décrire l'effet anxiolytique, qu'il s'agisse d'anxiété simple ou d'anxiété intégrée à un syndrome dépressif. Parallèlement la doxépine est introduite dans le traitement d'affections psycho-somatiques : soit gastro-entérologiques (ulcères gastriques et duodénaux, colite spasmodique etc...), soit dermatologiques (eczéma, urticaire etc...). Dans ce domaine les expérimentateurs concluent que l'action de la doxépine est comparable à celle des divers produits déjà utilisés. Des études plus récentes effectuées en France par C. GRUPPER (dermatologie), HECHT (gastro entérologie) aboutissent aux mêmes conclusions en insistant davantage sur l'effet anxiolytique du produit.

BUT DE L'EXPERIMENTATION

PROTOCOLE D'ETUDE

But de l'expérimentation

L'objet de cette thèse est d'étudier un antidépresseur connu et déjà utilisé dans de nombreux pays mais commercialisé récemment en France. Le médicament considéré a ceci de particulier qu'il est essentiellement connu en tant qu'anxiolytique. L'étude pharmacologique rapproche ce corps d'anti-dépresseurs tricycliques tels l'imipramine et l'amitriptyline. Il nous a donc semblé intéressant d'étudier la doxépine sous son aspect antidépresseur bien que l'action antidépressive semble difficilement dissociable de l'action anxiolytique.

Méthode d'étude

Les effets de la doxépine ont été essentiellement étudiés sur le plan clinique, tant dans leur aspect thérapeutique que dans leurs effets secondaires.

Il ne nous a pas été possible de procéder à un essai en "double aveugle" du produit, seule méthode qui permette d'objectiver réellement des résultats. En effet, le potentiel suicidaire présent dans presque tous les cas envisagés nous a interdit l'usage d'un médicament placebo. Nous avons donc simplement constaté l'effet du médicament sur un certain nombre de symptômes considérés comme caractéristiques du syndrome dépressif : l'inversion de l'humeur entre autre et essentiellement. Nous avons également vérifié l'action du produit sur la régularisation du sommeil et de l'appétit sur l'inhibition, sur la réinsertion du sujet dans son milieu habituel de façon générale.

Biologiquement pour chaque malade femme que nous avons personnellement suivie, nous avons procédé à une série d'exams, tous répétés à 15 jours d'intervalle, c'est à dire avant et sous traitement :

- numération formule sanguine
- vitesse de sédimentation
- bilan hépatique comprenant :
 - . taux cholestérol libre et estérifié
 - . test de flocculation
 - . glycémie
 - . urée sanguine
 - . protidémie.

Il n'a pas été possible pour des raisons matérielles de pratiquer d'E.E.G. systématique, ce qui ne nous a pas permis de vérifier si comme les autres anti-dépresseurs connus la doxépine avait une action épileptogène. Cliniquement en tous cas nous n'avons aucune manifestation de cet ordre chez nos malades.

Nous avons vérifié régulièrement dans les premiers jours de traitement, les modifications éventuelles de la tension artérielle et du pouls de nos malades.

Matériel d'étude

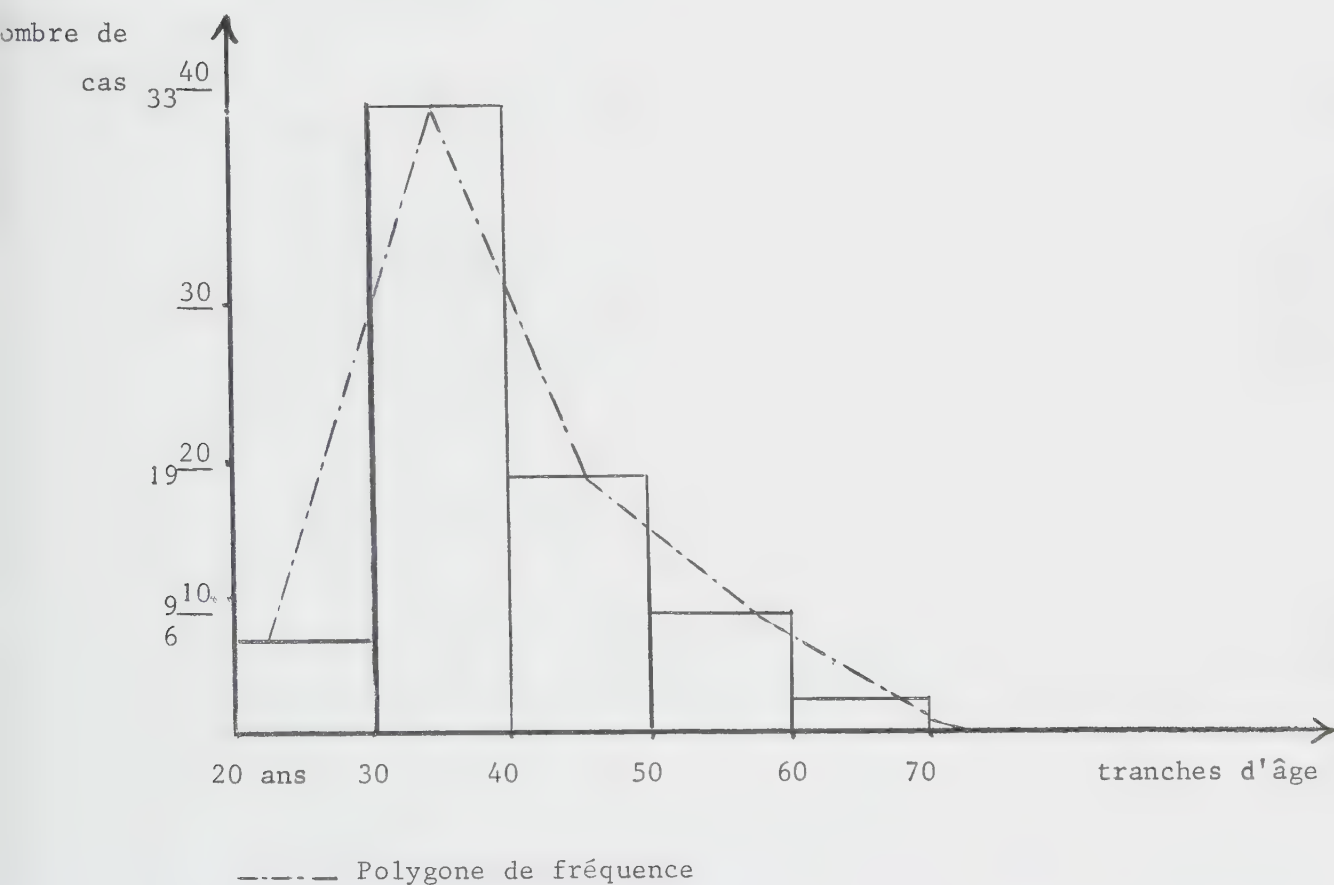
a/ nombre de malades

- le travail porte sur une population de 100 malades. Il a été exécuté uniquement en milieu hospitalier.

b/ répartition en fonction de l'âge et du sexe

- femmes : 75 cas
- hommes : 25 cas.

Il est à noter que la répartition en fonction de l'âge est beaucoup plus homogène chez les hommes de 35 à 65 ans avec des âges extrêmes de 28 à 80 ans. Chez les femmes la dispersion est beaucoup plus grande avec cependant une prédominance entre 30 et 40 ans.



REPARTITION EN FONCTION DE L'AGE

Sexe	20-30 ans	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80
F	6	39	19	9	2	0
H	2	3	6	8	5	5

On note chez les hommes une répartition non significative au point de vue statistique étant donné le faible nombre de cas.

Chez les femmes, l'histogramme fait apparaître une répartition unimodale à asymétrie positive (voir figure).

c/ recrutement : Ces sujets ont été traités uniquement dans des services d'entrée durant des périodes de 3 semaines à 5 semaines en moyenne avec des extrêmes de 2 semaines à 12 semaines. Dans tous les cas où une amélioration a été manifestée le traitement a été poursuivi après l'hospitalisation à des doses moindres.

Critères de choix

Les critères de choix ont été essentiellement cliniques. Le produit a été administré systématiquement dans des syndromes dépressifs entrant dans un cadre nosologique précis.

	♂	♀
Mélancolie	0	2
Névrose d'angoisse	2	7
Névrose phobique	1	5
Hystérie	1	2
Névrose obsessionnelle	1	3
Involution sénile	4	5
Dépression réactionnelle	6	43
Ethylisme	9	4
Dépressions "atypiques"	2	5

Dans tous les cas étudiés, des éléments cliniques constants ont été retenus :

- affaissement de l'humeur avec tristesse
- asthénie plus ou moins intense allant parfois jusqu'à l'inhibition complète
- insomnie plus ou moins complète
- anorexie
- douleur morale.

Dans les 3/4 des cas des idées suicidaires existaient. Dans 1/4 des cas, il y avait un passage à l'acte de façon isolée ou répétée, ceci en considérant comme passage à l'acte toute tentative de suicide, quelles qu'en soient les modalités.

d/ Critères d'élimination

- somatiques

- . les tares viscérales sévères
- . la grossesse quelle que soit la période de gestation

- psychiques

- . les accès de mélancolie franche ou de mélancolie stuporeuse en raison du risque suicidaire
- . les sujets ayant déjà un traitement anti-dépresseur en cours ou un traitement neuroleptique.

Mode d'administration

Le produit se présente sous forme de comprimés dosés à 50 mg de doxépine (les comprimés à 5 à 10 mg étant réservés aux traitements anxiolytiques).

La forme injectable (ampoule à 25 mg) a été utilisée à chaque fois qu'une composante anxieuse (agitation ou au contraire inhibition) majeure était constatée. La posologie était alors de 75 mg par jour répartis sur trois injections. La forme orale se substituait à la forme injectable en 48 à 72 h en moyenne, à une posologie minimale de 150 mg.

La doxépine a été, sauf chez les sujets âgés de plus de 70 ans, administrée de la façon suivante :

- d'emblée le sujet reçoit 150 mg de doxépine répartis en trois prises
- au bout de 48 h et en l'absence de trouble secondaire trop important ou d'intolérance le sujet reçoit 300 mg répartis en trois prises.
- le sujet reste à une dose "plateau" de 300 mg pendant une période de 8 à 15 jours suivant les cas.
- la posologie est réduite progressivement (en moyenne en 5 jours) à 150 mg de doxépine, dose d'entretien ultérieure.

Traitements associés

- sismothérapie d'emblée devant tout syndrome semblant comporter un haut risque suicidaire ou une inhibition massive.

- systématiquement la prise de doxépine a été associée à une prise d'oxazépam.

- A la demande, le malade recevait en outre un somnifère ou un sédatif type sécobarbital ou lévomépromazine.

V - OBSERVATIONS

Parmi tous les cas étudiés, il nous a semblé intéressant de relever quinze cas particulièrement significatifs. Nous avons essayé de les regrouper suivant le cadre nosologique envisagé au début de cette étude, malgré le caractère artificiel d'une telle classification.

1 - DEPRESSION MELANCOLIQUE

Observations

1/ dépression mélancolique.

N°1 : C... M. sexe F - âge 58 ans - cultivatrice - mariée - 2 enfants.

- entre pour tentative de suicide (s'est jetée dans son puits)
- à l'arrivée inhibition massive avec refus d'aliment
- d'emblée on pratique une sismothérapie (3 chocs en 3 jours)
- au 3^e jour la malade reçoit l'association :
 - . Doxépine..... 300 mg par jour
 - . Oxazépam..... 300 mg par jour
 - . Séco-barbital..... 1 c. immédiatement.
- le contact est meilleur après la sismothérapie mais l'inhibition persiste. Cette inhibition diminue au bout d'une semaine de traitement. La malade se montre plus communicative. Parallèlement le sommeil et l'appétit augmentent.
- la dose "plateau"-est maintenue 21 jours puis progressivement on ramène la dose quotidienne à 150 mg.
- la sortie de la malade s'effectue au bout de 9 semaines. Les deux consultations de post-cure effectuées 3 semaines puis 7 semaines après la sortie montrèrent un état stationnaire.

N° 2 M.. O. 31 ans ~ mariée ~ 2 enfants ~

- est amenée pour un ralentissement progressif et important de son activité avec insomnie et tentative d'autolyse.
- à l'entrée :
 - . prostration
 - . insomnie complète
 - . idées de culpabilité
 - . désir de mort.
- d'emblée on pratique une sismothérapie (3 chocs, 3 jours consécutifs)
- puis; 300 mg Doxépine
 300 mg Oxazéпам
 Sécobarbital
- amélioration spectaculaire après la sismothérapie, ce, pendant 3 jours puis rechute pratiquement totale.
- Au bout de 10 jours de traitement, amélioration nette
 - . diminution de l'inhibition
 de l'insomnie
 - . persistance des idées suicidaires
 des idées de culpabilité qui ne s'atténuent qu'au
 bout de 19 jours de traitement
- Sortie au bout de 8 semaines avec 150 mg de Doxépine et 150 mg d'Oxazéпам.
- REchute complète au bout de quatre mois.

2 - SYNDROME DEPRESSIF DANS LE CADRE D'UNE

NEVROSE D'ANGOISSE OU AVEC SES

EQUIVALENTS PSYCHO-SOMATIQUES

2 - Névrose d'angoisse et équivalent psychosomatique

N°3 : C.. A. 51 ans - sans profession - mariée - 1 fils -

- hospitalisée pour insomnie complète et idées de suicide.

- à l'entrée :

- . très opposante

- . motive son insomnie par des douleurs gastriques intenses à type de crampe survenant sans horaire précis et ce, depuis 3 ans. Tous les examens somatiques cliniques et paracliniques se sont révélés négatifs.

- traitement :

- . Doxépine

- . oxazépam 300 mg

- . Lévomépromazine 100 mg.

- Au bout d'une semaine les douleurs gastriques diminuent mais la malade se plaint de "palpitations" et de peur de mourir. Un bilan cardiaque négatif rassure la malade qui continue à se plaindre de douleurs erratiques...

- Elle sort au bout de 3 semaines avec un traitement de 150 mg de Doxépine

- Revue 3 fois en post-cure, elle "souffre" toujours mais dort bien et les idées suicidaires n'ont pas reapparues.

N° 4 : A.. A. 35 ans - célibataire - enseignante -

Mademoiselle A. entre dans le service à la suite d'une tentative de suicide. Elle est très hostile, asthénique et refuse de convenir de sa tentative d'autolyse en tant que telle. Elle reconnaît quand même très mal dormir, être très découragée sur le plan professionnel et pense ne pas pouvoir faire face à une rentrée scolaire imminente. Par ailleurs, elle souffre d'un psoriasis qui la "défigure" nous dit-elle. Elle reçoit alors 300 mg de doxépine pendant 10 jours associés à du Sécobarbital : parallèlement, un traitement symptomatique de son psoriasis est mis en oeuvre. On perçoit d'abord une amélioration du contact avec cette malade restée un peu réticente. Puis, celle-ci d'elle même s'intéresse aux activités d'ergothérapie, reprend contact avec ses collègues, bref, l'inhibition se dissipe. Les idées suicidaires dont elle ne convient que plus tard disparaissent à peu près à la même période, soit aubout de trois semaines de traitement. La malade quitte l'hôpital au bout de 45 jours avec un traitement d'entretien de 150 mg de Doxépine. Elle poursuit régulièrement cette thérapeutique six mois au terme desquels la posologie est réduite à 50 mg.

A ce jour, soit avec 18 mois de recul, elle n'a pas rechuté.

3 - SYNDROME DEPRESSIF ET NEVROSES

PHOBQUES ET OBSESSIONNELLES

3 - Névroses phobique et obsessionnelle

Les observations relatées dans ce cadre nosologique comportent des éléments des syndromes phobiques et obsessionnels mais c'est uniquement dans le cadre symptomatique que nous les envisageons. Les névroses phobiques et obsessionnelles constituent en effet des entités trop complexes pour pouvoir cerner l'impact exact d'un produit anti-dépresseur à leur niveau.

N° 5 : G... E. - 49 ans - mariée - trois enfants -

Madame G. avait été hospitalisée précédemment il y a 18 mois pour "nevrose obsessionnelle". Elle reçut depuis cette époque de nombreuses drogues sans aucun résultat si ce n'est celui de la persuader davantage de l'incurabilité de son état. Elle entra dans notre service à la suite d'une tentative d'autolyse seule solution pour elle, nous dit-elle de fuir un mode de vie devenu intenable. Hantée par la peur injustifiée d'ailleurs de manquer d'argent, elle passait le plus clair de son temps à vérifier le contenu d'enveloppes minutieusement préparées par elle en début de chaque mois. Un court apaisement suivait pour elle cette mise au point puis son obsession reparaisait etc... Elle en était arrivée à ne plus effectuer aucun autre travail, même ménager élémentaire, et refusait de se nourrir. Elle reçut 300 mg de Doxépine associés à 300 mg d'Oxazépam pendant 20 jours. Durant cette période, elle substitua aux enveloppes habituelles ses vêtements et sa lingerie dont elle vérifiait inlassablement la présence dans son armoire. Mais le sommeil lui était revenu, elle se nourrissait à nouveau correctement. Ses idées suicidaires n'avaient pas disparu mais elle en parlait avec une certaine ambivalence, évoquant une amélioration possible sous forme de questions angoissées du type : "est-ce qu'on peut tenter quelque chose". Durant un mois encore l'amélioration du syndrome dépressif qui s'était amorcée se continua. Au terme de ce délai, en accord avec la malade on tenta une lobotomie. Une amélioration nette se dessina pendant quelques semaines quant au syndrome obsessionnel.

Mais il fut nécessaire de maintenir un traitement anti-dépresseur .

. Doxépine..... 300 mg par jour

. Oxazépam..... 150 mg

la malade supportant mal d'être à nouveau en milieu hospitalier pour un certain temps.

Au bout de trois mois, on réduit la posologie à 150 mg de Doxépine et 50 mg d'Oxézépam, l'état de Madame G. étant meilleur sur le plan thymique.

Une réinvasion brutale de ses obsessions déclencha un nouveau syndrome dépressif sévère six mois après l'intervention. La même thérapeutique fut pratiquée et permit une sortie au bout de deux mois.

Actuellement cette malade est relativement stabilisée sur le plan thymique avec 150 mg de Doxépine ; elle bénéficie en outre de l'appoint majeur d'une psychothérapie individuelle.

.

N° 6 : P... P. ~ 37 ans ~ mariée ~ 3 enfants ~

Cette malade a été hospitalisée pour la première fois en 1965 à la suite d'une crise anxieuse aiguë. Ce premier accès fut alors jugulé sans trop de problèmes mais à son décours apparurent des éléments phobiques. Cette femme avait une peur extrême de "faire mal" ou de tuer ses enfants ou son mari (contexte familial semblant équilibré). Très culpabilisée par cette peur elle fut hospitalisée 6 fois depuis cette époque. Lors de la 7ème hospitalisation dans notre service elle présentait, outre cette phobie persistante, un syndrome dépressif typique comportant une asthénie massive, une grande anxiété, de l'insomnie, de l'anorexie. Elle reçut 300 mg de Doxépine associés à 150 mg d'Oxazépam et à 100 mg de Lévomépromazine. On nota alors une sédation rapide de l'insomnie et de l'anorexie. Son anxiété diminua considérablement au bout de trois semaines de traitement, l'asthénie persista encore un mois au cours duquel un réajustement de traitement intervint : Doxépine 300 mg, Levomépromazine 100 mg le soir. Le thème phobique n'a absolument pas été modifié et la malade refusa catégoriquement toute possibilité de psychothérapie. Elle quitta l'hôpital au bout de neuf semaines avec 150 mg de Doxépine et 100 mg de Lévomépromazine.

Nous l'avons revue une seule fois en post-cure au bout de trois mois. Son état était stationnaire et le même traitement a été poursuivi.

4 ~ SYNDROME DEPRESSIF REACTIONNEL

4 - Dépressions réactionnelles

Le terme de réactionnelle permet en fait de regrouper un certain nombre de dépressions semblant intervenir à la suite d'un traumatisme extérieur, mais l'étude analytique de chaque cas met en évidence l'existence de traits névrotiques de la personnalité.

N° 7 : P ... de ... C ~ 21 ~ ouvrière ~ mariée ~ 2 enfants ~

Madame P est hospitalisée à la suite d'une tentative de suicide par absorption massive de tranquillisants. La malade se montre réticente voire facilement agressive avec le personnel. Elle motive son geste par une mésentente conjugale, insistant notamment avec un certain exhibitionnisme sur sa frigidité. En outre, depuis quelque temps elle ne dormait plus, ne suivait plus les cadences imposées par son travail et supportait difficilement son entourage. Elle reçoit alors 300 mg de Doxépine associées à 100 mg de Lévomépromazine. Au bout de quelques jours le sommeil reparaît, mais s'installe une sorte d'inertie passive de la malade qui semble se désintéresser totalement de son état présent et de son avenir. Ce phénomène disparaît au bout de trois semaines de traitement. A cette période la malade recommence à se soucier de sa famille et sort assez rapidement sur sa demande expresse avec une dose d'entretien de 200 mg de Doxépine et 50 mg de Lévomépromazine. Au bout de un mois, son état étant stationnaire, nous abaissons la Doxépine à 150 mg. Revue 3 mois puis 6 mois après, cette malade semblait avoir repris une vie normale mais refusait catégoriquement toute nouvelle modification de traitement.

N° 8 : L... J. - 58 ans - sans profession -

Madame L... entre dans le service après une seconde tentative grave d'autolyse avec désir manifeste d'une troisième. Chaque tentative semble faire suite à un épisode conflictuel aigu avec sa belle fille.

Dans le service, Madame L. se montre très triste et apathique. Elle ne dormait plus depuis plusieurs semaines et ne mangeait pratiquement plus. Son activité s'était réduite progressivement jusqu'à une espèce d'indifférence à l'égard de son entourage.

L'existence d'une ostéoporose très accentuée notamment rachidienne fait rejeter la sismothérapie même sous curare. Un traitement chimiothérapique comprenant 400 mg de Doxépine associés à 300 mg d'Oxazépam et 100 mg de Lévomépromazine est mis en oeuvre. Au bout de quelques jours, la malade dort à nouveau bien ; avec une grande rapidité elle cherche à s'occuper dans le service et surtout critique fort pertinemment les causes de sa tentative de suicide. La modification un peu trop rapide de son humeur nous faisant craindre la survenue d'un épisode d'excitation, la posologie de la Doxépine est ramenée à 200 mg en quelques jours. En fait, la thymie de la malade ne se modifie pas sensiblement et il semble qu'en fait la malade se soit dégagée très rapidement de son syndrome dépressif. Les idées suicidaires sont critiquées et rejetées comme incongrues. La malade ne sort cependant du service qu'au bout de six semaines avec 150 mg de Doxépine et 100 mg de Lévomépromazine. Son état reste bon après des délais respectifs de 1,6 et 9 mois.

N° 9 : B.. Y. 37 ans - mariée - 7 enfants

Cette malade est hospitalisée à sa demande pour la 3^e fois pour fatigue extrême, insomnie quasi totale malgré une dose assez importante de barbituriques et anorexie confinant au dégoût.

La malade reçoit 300 mg de Doxépine associés à 100 mg de Lévomépromazine. Aucune amélioration ne se manifeste pendant une semaine, l'anorexie s'aggrave même, donnant un peu l'impression que la malade la manipule comme arme de "chantage". La sismothérapie est écartée sur refus préventif de la famille. Nous décidons donc devant le refus obstiné d'absorber quoique ce soit une alimentation par "gavage". Au bout de 48 heures et simultanément la malade se remet à manger, dort correctement et se lève (alitement depuis son arrivée). Le même traitement est poursuivi trois semaines pendant lesquelles Madame B explique son épuisement par des grossesses trop rapprochées et mal acceptées. Elle ressort au bout de 8 semaines avec 150 mg de Doxépine mais ne revient pas en post-cure...

N° 10 - J.. B. - 21 ans - ouvrière -

Mademoiselle J. entre dans le service à la suite d'une tentative de suicide réactionnelle au décès récent de son fiancé. Elle dit avoir toujours eu tendance à être anxieuse et fatigable. Mais depuis ce décès, elle est incapable d'effectuer son travail, n'a plus goût à aucune activité, se sent étrangère à ce qui se passe autour d'elle. En outre, elle ne dort pratiquement plus et ne s'alimente que fort peu.

Elle reçoit alors 300 mg de Doxépine, 150 mg d'Oxazépam et 50 mg de Lévomépromazine. On note une reprise rapide du sommeil et un ~~retour~~ retour de l'appétit. La malade reste relativement inactive pendant une dizaine de jours au bout desquels elle s'intéresse un peu aux activités de l'ergothérapie. Elle commence à s'ennuyer et demande sa sortie au bout de trois semaines. Les idées suicidaires ont disparu et elle les critique bien. L'humeur reste relativement sombre, ce qui semble justifié étant donné le contexte. La malade reprend son travail dès sa sortie de l'hôpital, et ce, avec 150 mg de Doxépine et 50 mg de Lévomépromazine.

Elle est revenue en post-cure au bout de un, puis trois et six mois, et apparemment son état s'est progressivement amélioré. (La posologie a été réduite à 100 mg de Doxépine au 3^e mois).

N° 11 : C... Y. 42 ans ~ mariée ~ 2 enfants ~

Madame C. . demande elle-même son admission dans le service pour "grande fatigue". Cette malade auparavant gaie et active est devenue progressivement triste et apathique à la suite d'ennuis professionnels survenus à son mari. Elle a bien surmonté la période critique proprement dite, mais quelques semaines après est apparue une fatigue insidieuse avec troubles du sommeil et perte d'appétit. Son état général est encore bon mais elle a maigri de huit kilogs en trois mois et actuellement ne dort que quelques heures par nuit. Elle reçoit alors 300 mg de Doxépine et 150 mg de Lévomépromazine le soir. Au bout de quelques jours le sommeil se normalise mais reste peuplé de nombreux cauchemars. Son appétit ne lui revient qu'au bout de trois semaines. Quant à l'asthénie, elle s'estompe très progressivement. La malade quitte le service au bout de cinq semaines avec 150 mg de Doxépine et 50 mg de Lévomépromazine.

Revue en consultation au bout d'un mois, puis de trois mois, elle nous dit se sentir à nouveau gaie bien qu'encore fatiguée. La posologie est alors réajustée à 150 mg de Doxépine et 100 mg de Sécobarbital le soir. Trois mois après, l'amélioration s'est encore accentuée.

5 - DEPRESSION ATYPIQUE

5/ Dépression atypique

N° 12 : L... M. - 16 ans -

Adolescente en conflit avec sa famille elle absorbe une dose importante de "calmants". Après un bref séjour dans un service de réanimation, elle nous arrive. Très hostile à son entrée, elle affirme sa ferme résolution de "recommencer et de ne pas se rater". On retrouve à l'interrogatoire la notion d'une désinsertion progressive du milieu scolaire puis familial. Plusieurs entretiens avec la malade et une enquête sociale semblent montrer que la désinsertion en question proviendrait en fait d'une mésentente profonde avec un père très autoritaire. D'autre part, on retrouve une insomnie ancienne, une anorexie relative et surtout une grande asthénie attribuée depuis quelques mois à de la "paresse".

Il est prescrit 150 mg de Doxépine pendant trois jours puis un plateau progressif du même produit à 300 mg/jour pendant 10 jours (associés à 300 mg d'Oxazépam). Après une phase de relative somnolence en début de traitement, la malade dort à nouveau bien, retrouve une activité spontanée (s'insère spontanément dans un groupe d'ergothérapie) ; par ailleurs, les idées suicidaires s'estompent et disparaissent assez rapidement. La malade sort au bout de un mois avec un traitement d'entretien comportant 150 mg de Doxépine et 150 mg d'Oxazépam.

Depuis elle a été revue en post-cure et apparemment va bien, malgré la persistance de ses problèmes familiaux.

6/ SYndrome dépressif et éthylisme

N° 13 : C... E. - 51 ans - mariée - sans enfant -

Madame C. nous est amenée dans un état d'ivresse avancé. Son mari explique que sa femme ne boit pas de façon habituelle mais que lorsqu'elle se sent démoralisée, elle trouve ce refuge. En fait, Madame C. est exilée politique, a laissé sa famille dans son pays et se déprime assez régulièrement à des dates considérées par elle comme "anniversaires". Devant ce contexte on décide donc un traitement antidépresseur avant une possible cure de désintoxication. On lui prescrit 300 mg de Doxépine associés à la même dose d'un anxiolytique. La malade accepte mal son traitement puis au bout de quelques jours est moins inhibée ce qui permet un meilleur contact. Elle retrouve rapidement un rythme de vie normal pour elle (a toujours eu tendance à être apathique). Elle sort au bout de trois semaines avec 150 mg de Doxépine.

Elle n'a pas accepté de revenir en post-cure, donc il est impossible de conclure quant à un résultat définitif.

N° 14 : G.. A. - 47 ans - cultivatrice - mariée - 3 enfants -

Elle est placée d'office comme "alcoolique dangereuse". Très hostile à son arrivée elle refuse tout dialogue. On lui prescrit alors une cure de déconditionnement par Disulfirame. Au bout de quelques semaines le contact s'étant très lentement établi, la malade confie qu'elle boit et a commencé à boire à la suite d'un conflit conjugal (conflit qui a d'ailleurs abouti la désagrégation complète du couple) : elle explique qu'il lui arrive par ailleurs de se sentir extrêmement fatiguée, de ne pas pouvoir assurer son travail. Durant ces périodes, madame G.. ne dort pas, elle ne s'alimente que peu. C'est souvent au décours d'épisodes de ce genre, qu'elle prend de l'alcool. Un traitement anti-dépresseur est alors envisagé conjointement à sa cure de dégoût. Elle reçoit alors 150 mg de Doxépine puis on monte très progressivement à 300 mg, dose qui est bien supportée malgré le Disulfirame. Cette dose de produit est maintenue pendant deux semaines puis ramenée à 100 mg/jour . La malade sort du service au bout de trois mois avec un traitement à la fois du Disulfirame et de la Doxépine.
comportant

7 - DEPRESSION PSYCHOTIQUE

7/ Dépression psychotique

N° 15 : Madame V... M.T. -

Après un épisode d'excitation survenu chez cette ancienne schizophrène on assiste à l'apparition d'un état de prostration avec idées de suicide extériorisées. La malade ne mange plus, se réfugie sans arrêt dans son lit. Devant ce tableau, un antidépresseur associé à son traitement neuroleptique habituel semble nécessaire. Elle reçoit d'emblée 100 mg/jour de Doxépine injectable, pendant une semaine. L'amélioration est lente mais les idées suicidaires ont momentanément régressé. On passe alors la dose à 300 mg, dose à laquelle la malade est maintenue huit semaines. Elle rebascule à nouveau à cette époque vers un épisode d'excitation, d'où arrêt de la Doxépine (ce dernier jugulé elle ne présentera pas d'autre symptôme dépressif jusqu'à sa sortie).

Abréviations utilisées dans les tableaux :

1/ médicaments associés :

~ Dox	= Doxépine (Quitaxon)
~ OXA	= Oxazépam (Seresta)
~ LEV	= Levomépromazine (Nozinan)
~ Thio	= Thioridazine (Mellérid)
~ SEC	= Sécobarbitol (Imménocotal)
~ Dia	= Diarépam (Valium)
~ BUTYRO	= Butyrophénone (Halopéridol)

2/ Les résultats sont consignés comme suit :

+++	très bon
++	bon
+	moyen
0	nul
~	aggravation

3/ Toute perturbation aux examens biologiques est notée comme suit

0	pas de perturbation
+	perturbation explicitée en fin de tableau.

NOM Prénom sexe âge	Syndrome traité Condition somatique	TRAITEMENTS		RESULTATS		Observations
		Posologie	Association	cli- niques	Bio	
B.. A.M. F 36 ans	Syndrome dépressif à rechutes Bon état général	Dox 150 mg	SEC 10 mg	+	0	R.A.S.
B.. C	Réaction dépressive dans le cadre d'une évolution cyclothymique (accès hypomanie 1'an dernier)	Dox 150 mg	Lev 100 mg	+++	0	Vertiges et sècheresse de la bouche durant plusieurs jours
D.. G F 38 ans	Syndrome dépressif avec agitation psychomotrice intense Bon état général	Dox 150 mg	Thio 150 mg Dia 5 mg	++	0	nausées

NomPrénom Sex. Age	Syndrome traité Condition somatique	TRAITEMENTS		Rats/ cli- niques		Observations
		Posologie	Association		Bio	
F.. C F 21 ans	Syndrome dépressif chez une caractérielle consé- cutif à un traumatisme affectif. Bon état général	Dox 300 mg	Lev 100 mg	+++	0	R.A.S.
L.. M F 64 ans	Etat mélancolique stuporeux	Dox 300 mg	Sismothé- rapie Lev 150 mg	+++	0	R.A.S.
A.. M F 25ans	Réaction dépressive chez une hystérique	Dox 150 mg	Lev 100mg	++		Anorexie sécheresse bouche

Nom Pré. Sex. âge	Syndrome traité condition somatique	TRAITEMENTS		R ^{ats}		Observations
		Posologie	Association	Clin- niq.	Bio	
F.. M F 46 ans	Syndrome dépressif chez une hypocondriaque	Dox 150 mg	Thio 50 mg Butyro 10mg	+	+	R.A.S.
P.. J F 46 a	Syndrome dépressif avec gros troubles psychosomatiques	Dox 150 mg	Thio 100 mg	++	+	amélioration passagère troubles somatiques
L.. G F 42 ans	Syndrome dépressif atypique dans le cadre d'une paranoïa sensi- tive	Dox 200 mg	Thio 100 mg Dia 100 mg	++	+	R.A.S.

N	Pré. Sex. âge	Syndrome traité Condition somatique	TRAITEMENTS		R ^{ats}		Observations
			Posologie	Association	Cliniq.	Bio	
V..	M.F. F 24	Troubles du comportement avec anxiété et inhibition psychique	Dox 150 mg	Pipampérone 120 mg Sec 100 mg	+++	+	R.A.S.
R..	C F 23	Syndrome dépressif. Idées de suicide sur terrain névrotique avec profonde immaturité affective	Dox 150 mg	Sec 100 mg	+++	0	R.A.S.
H..	M F 60	Mélancolie	Dox 300 mg	Sismothérapie Thio 100 mg	++	0	R.A.S.

Nom Sex.	Prénom AGe	Syndrome traité Condition somatique	TRAITEMENTS		Rats		Observations
			Posologie	Association	Cliniqu.	Bio	
L.. F	L 44	Dépressions successives avec tentatives de suicide	Dox 300 mg	Thio 150 mg	+++	0	bouche sèche constipation
L.. F	M 30	Dépression névrotique	Dox 150 mg	Thio 100 mg Dia 10 mg	+++	0	Troubles digestifs
C.. F	L 50	Episode dépressif chez délirante chronique hallu- cinée	Dox 150 mg	Butyro 30 mg	++	+	rechute rapide
M.. F	Y 69 ans	Psychasthénie	Dox 100 mg	Thio 50 mg	-	0	R.A.S.

Nom Sex.	Prénom Age	Syndrome traite Condition somatique	TRAITEMENTS		R _{ats}		Observation
			Posologie	Association	Clini- niq.	Bio	
B..	J.	Dépression réactionnelle insomnie et inhibition dominantes	Dox 150 mg	Thio 75 mg Sec 10 mg	++	0	R.A.S.
M..	C	Dépression réactionnelle à un décès	Dox 150 mg	Oxa 150 mg Thio 150 mg	++	0	R.A.S.
P..	J	Episode dépressif chez une psychotique enkystée	Dox 150 mg	Oxa 50 mg	+++	0	Troubles digestifs
L..	J	Syndrome dépressif chez une psychopathique pervers	Dox 150 mg	Oxa 150 mg	+++	0	R.A.S.

Nom Sex	Prénoms Age	Syndrome traité Condition somatique	TRAITEMENTS		Rats		Observations
			Posologie	Association	Cliniq.	Bio	
L.. F	Y 40 an	Dépression sur un mode mineur réactionnelle	Dox 150 mg	Oxa 150 mg	+++	0	Vertiges en Début de traitement
L.. F	M 42 an	Dépression mélancolique	Dox 150 mg	Iminodibenzyle 25 mg Sec 100 mg	+++	0	Troubles digestifs
D.. F	J 45	SYndrome dépressif avec délire hallucinatoire	Dox 300 mg	Butyro 15 mg	+++	0	Troubles digestifs
G.. F	M 50	Dépression sur terrain éthyliste. Mauvais état général	Dox 150 mg	Oxa 150 mg	++	+	R.A.S.

Nom Sex.	Prénom Age	Syndrome traité Condition somatique	TRAITEMENTS		Rais		Observations
			Posologie	Association	Clini- niq	Bio	
M.. F	Y 48 ans	Dépression chez une hysté- rique	Dox 300 mg	Oxa 150 mg	+	0	Quasi échec de ttes les thérapeuti- ques préalables (6è hospitali- sation)
H.. F	M 70 ans	Dépression sur fond de sénilité	Dox 100 mg	Oxa 50 mg	+++	0	Troubles cardio- vasculaires
V.. F	H 45 ans	Dépression névrotique	Dox 300 mg	Oxa 300 mg	+++	0	R.A.S.
M.. F	M 60 ans	Dépression sur fond d'invo- lution sénile avec troubles psychosomatiques	Dox 150 mg	Oxa 200 mg	++	0	Aucune amé- lioration des troubles psychosoma- tiques

Nom Sex.	Prénom Age	Syndrome traité Condition somatique	TRAITEMENTS		Rats		Observations
			Posologie	Association	Clini- niq.	Bio	
P.. F	J 45 ans	Dépression réactionnelle sur fond névrotique	Dox 150 mg	Oxa 150 mg Sec 100 mg	+++	0	R.A.S.
A.. F	J 30 ans	Syndrome dépressif névrotique	Dox 150 mg puis 300 mg	Oxa 150 mg	+++	0	Troubles digestifs
P.. F	M 35 ans	Syndrome dépressif (avec troubles phobo-obsessionne réactionnels. Athénie majeure et anxiété	Dox 300 mg	Oxa 150 mg	++	0	Vertiges et nausées - hypotension en début de traitement
M.. F	J 40 ans	Syndrome dépressif sur fond d'apragmatisme avec inhibition et idées suici- daires	Dox 300 mg	Oxa 150 mg Lev 150 mg	++	0	

Nom	Prénom	SYndrome traité	TRAITEMENTS		Rats		Observations
			Posologie	Association	Clini-	Bio	
Sex.	Age	Contition somatique			niq.		
T.. F	M.J. 45 an	Syndrome dépressif après cure une de désintoxication éthylrique au désulfirame	Dox 150 mg	Oxa 150 mg	+++	+ test lépa- tiques très pert- turbés (éthylisme)	Troubles digestifs
A.. F	M 20 an	Dépression sur fond névro- tique avec gros problème d'insertion socio-profes- sionnelle	Dox 300 mg	Oxa 150 mg Sec 100 mg	+++	0	Prise de poids
D.. F	J 50 ans	Dépression mélancolique (inhibition auto-accusa- tion apragmatisme)	Dox 300 mg	Oxa 150 mg Lev 150 mg Sismothérapie	+++	0	Troubles de la mémoire persistants (chocs ?)
L.. F	M 70 ans	Dépression sur fond d'in- volution sénile (détério- ration peu accentuée à la psychométrie)	Dox 100 mg	Nitra 20 mg Lev 50 mg	++	+ diabète caire (re- an- tée- rieure accentuation	Résultat pré- caire (re- chute à 3 mois) avec rapide la détériora- tion

Nom Sex. AGE	Pré. Condition somatique	TRAITEMENTS		Rats		Observations
		Posologie	Association	Cliniqu.	Bio	
M. J F 78ans	Dépression sur fond involutif sénile avec délire persécution plat et mal systématisé.	Dox 100 mg	Oxa 50 mg Thio 50 mg	++	0	Troubles digestifs à type anorexie constipation
O. O F 29 ans	Syndrome dépressif réactionnel à de graves conflits familiaux	Dox 300 mg	Oxa 150 mg Sec 100 mg	+++	0	Pas de rechute dans les 9 mois
H. M F 35ans	Syndrome dépressif réactionnel à une séparation, sur fond hystérique	Dox 300 mg	Oxa 150 mg Sec 100 mg	++	0	rechute rapide cédant avec le même traitement
W. J F 40ans	Syndrome dépressif intriqué à un alcoolisme chronique et des troubles psychotiques de la personnalité	Dox 200 mg	Oxa 150 mg Lev 100 mg	++	+ tests hépatoperturbés	

Nom sex.	Pénom âge	Syndrome traité Condition somatique	TRAITEMENTS		Rats		Observations
			Posologie	Association	Clini- niqu.	Bio	
E.. F	C 19ans	Syndrome dépressif atypiq avec gros conflits fami- liaux	Dox 300 mg	Oxa 150 mg Sec 100 mg	+	0	L'atypicité des tr. joints à l'âge de la malade entraî une cure de Sakel, des é léments disso ciatifs sem- blant sous-j cents
G.. F	C 25 ans	Syndrome dépressif chez une débile légère avec gros troubles caractériels	Dox 150 mg	Oxa 150 mg Pip 120 mg	++	0	Qlqs troubles digestifs en début de trai tement
R.. F	M 75 ans	Syndrome dépressif sur fom d'involution sénile	Dox 100 mg	Dia 10 mg	++	0	

Nom Prénom Sexe Age	Syndrome traité Condition somatique	TRAITEMENTS				Observations
		Posologie	Associations	Cliniques	Bio	
A.. P M 54ans	Tentative de suicide chez un alcoolique chronique au décours d'une cure au disulfirame	Dox 150 mg	Oxa 50mg Butyro 5mg	++	+ perturbations hépatiq.	Résultat difficile interpréter étant donné le monosymptomatisme
L.. P M 40 ans	Syndrome dépressif chez phobo obsessionnel avec anxiété très massive et tentatives autolyse à répétition	Dox 150mg	Oxa 150 mg	-	0	apparition d'un état crépusculaire (sans onirisme ni confusion véritable)
C.. J M 38 ans	Syndrome dépressif névrotique endogène dominance de l'anxiété et de l'inhibition	Dox 150mg	0	+à0	0	Tous les produits antidépresseurs ont une action rapide et positive mais le malade rechute presque immédiatement.

Nom Prénom		Syndrome traité	TRAITEMENTS		Rats		Observations
Sexe	Age	Condition somatique	Posologie	Association	Clini- ques	Bio	
L.. M	L 44ans	Etat dépressif sur terrain psychotique et éthylique Idées de suicide	Dox 50 mg		+	+ tests hépatiques	
C.. M	M 55ans	Dépression dans le cadre d'une maniaco-dépressive évoluant depuis 15 ans	Dox 100 mg	Oxa 50 mg Butyro 15mg	++	0	Rechute à 6 mois cours de laquelle le malade se tend (le traitement a été interrompu en 3 moi
D.. M	R 58ans	Syndrome dépressif chronique avec tentative de suicide chez un ancien traumatisé crânien	Dox 150 mg	Thio 50mg Sec , 100mg	+++	0	
D.. C	C	Syndrome dépressif chez un éthylique chronique	Dox 100mg	Oxa 50mg	+ + tests hépatiques perturbés		

Nom prénom Sexe âge	Syndrome traité Condition somatique	TRAITEMENTS		Rats		Observations
		Posologie	Association	Clinique	Bio	
C.. P M 45ans	Syndrome dépressif chez un éthylique chronique ayant de graves problèmes familiaux	Dox 150 mg	Oxa 50	+	+ tests hépatiq.	l'EEG montre des signes de souffrance diffuse due semble-t-il à son imprégnation
L.. R M 55ans	Syndrome dépressif chez un hypocondriaque avec asthénie majeure	Dox 150mg	Dia 20 mg	+	0	l certain fond dépressif persiste à dissonner du contexte hypocondriaque
S.. M	Mélancolie anxieuse avec éléments du syndrome de Cotard traité préalablement par psychothérapie	Dox 100 mg	Oxa 150 mg	0	0	évolution ultérieure vers un affaiblissement démentiel

Nom Prénom Sexe âge	Syndrome traité Condition somatique	TRAITEMENTS		RESULTATS		Observations
		Posologie	Association	Cliniques	Bio	
A.. G M 52ans	Syndrome dépressif chez un psychotique (délire de persécution avec thème d'influence et de possession)	Dox 150 mg	Oxa 100 mg Fluphénazine retard 50mg	+	+ les tests hépatiques perturbés ↑ de la VS	
L.. L M 54ans	Syndrome dépressif à prédominance d'inhibition chez un obsessionnel grave	Dox 100 mg	Oxa 50 mg	+	0	
D.. J M 46ans	Accès dépressifs sur fond d'apragmatisme total	Dox 200mg	Sec 100mg Butyro 15mg	0	0	
D.. A M 43ans	Syndrome dépressif chez un éthylique chronique	Dox 150mg	Oxa 50mg	++	+ tests hépatiques perturbés	L'appréciation du résultat est rend malaisée par l'int cation des trouble névrotiques et de l'éthylisme

VI - RESULTATS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

DISCUSSION DES RESULTATS

Résultats

- Au total 100 malades ont reçu de la doxépine :

39 hommes.

61 femmes

Sur ces 100 traitements, nous n'avons pu retenir que 75 cas probants. En particulier l'expérimentation chez les hommes n'ayant pas eu de caractère systématique, seuls douze résultats se sont révélés exploitables. Les autres cas ont été écartés soit en raison de l'insuffisance de renseignements cliniques, soit en raison de l'intrication des chimiothérapies, incidence notamment des traitements neuroleptiques.

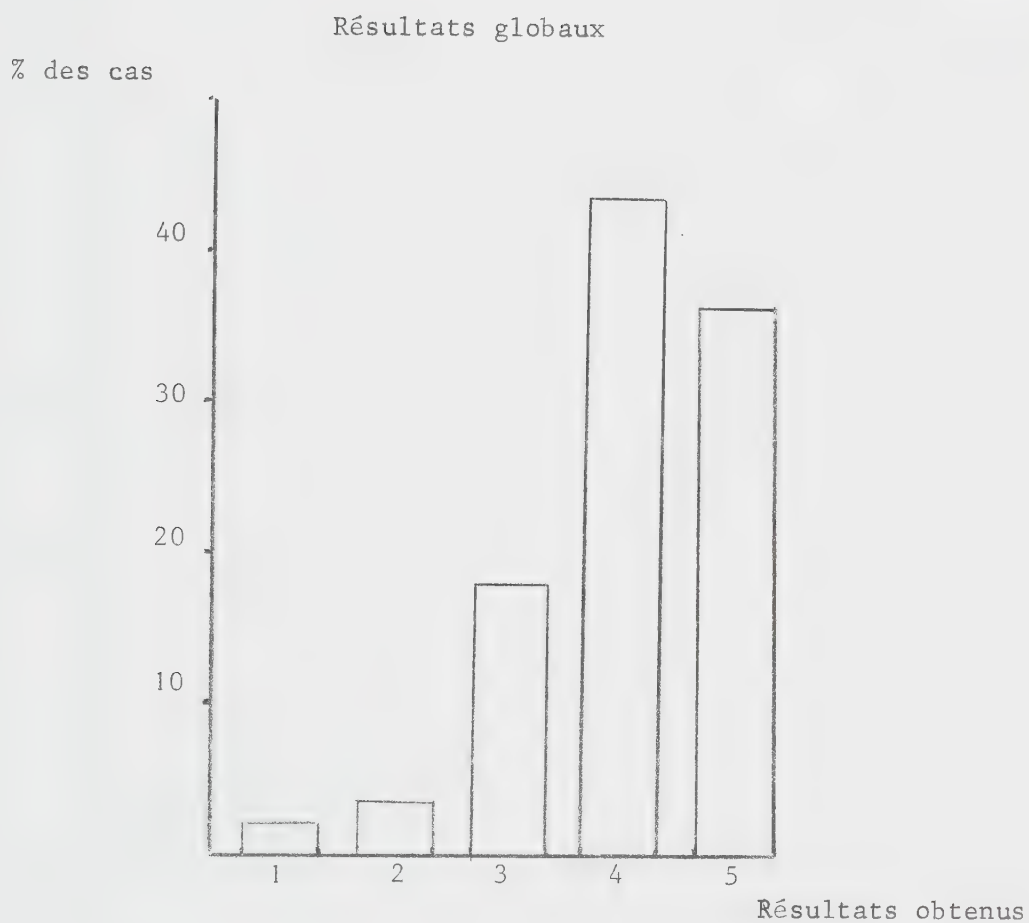
Globalement les résultats se répartissent suivant le tableau ci-après :

Soit en ramenant à 100 cas :

- très bons résultats	36 %
- bons résultats.....	43 %
- résultats moyens.....	18 %
Résultats nuls ou aggravation :	3 % environ.

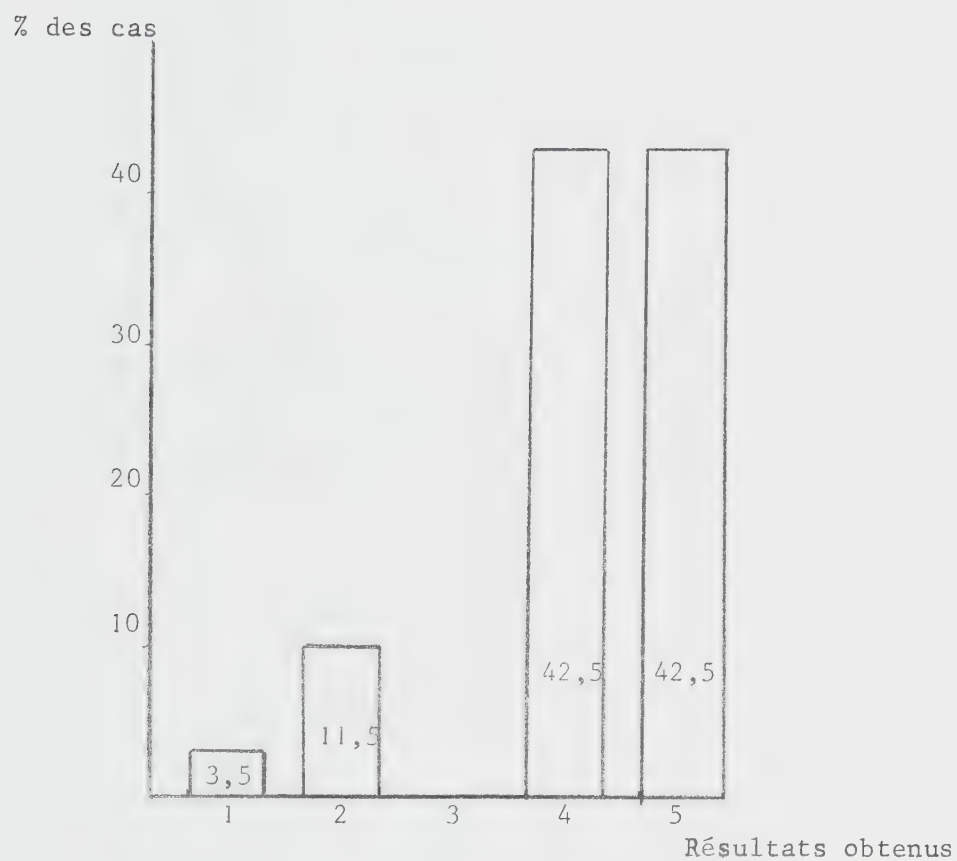
Tableau des résultats globaux

Résultats	+++	++	+	0	-
12 cas	0	5	6	1	0
46 cas	21	18	5	0	2
Observations rédigées	5	8	2	0	0
Total	26	31	13	1	2



1 = - = aggravation
2 = 0 = sans modification
3 = + = résultats moyen
4 = ++ = bon résultat
5 = +++ = très bon résultat

Résultats chez les femmes



- 1 = - = aggravation
- 2 = 0 = sans modification
- 3 = + = résultat moyen
- 4 = ++ = bon résultat
- 5 = +++ = très bon résultat

Globalement, il est à noter que les résultats les moins bons sont ceux intervenus chez des sujets qui rechutaient pour la n ième fois et chez qui l'effet de toute thérapeutique semblait s'épuiser au bout d'un certain temps.

D'autre part, la notion de mauvais résultat semble difficile à dissocier de celle de mauvaise prescription ou plutôt de perception mal adaptée. Ceci dans la mesure où la plupart des syndromes dépressifs, même s'ils semblent typiquement réactionnels sont en fait liés à une structure névrotique. Or, bien que nous ayions très artificiellement isolé le résultat "dépression" il est certain que la réaction du sujet se fait à l'entité nosologique, ce qui explique certains échecs dans la mesure où seule la chimiothérapie a été utilisée et où pour des raisons matérielles la psychothérapie a dû être rejetée (bien qu'en fait dans les cas décrits il existe un aspect psychothérapique à la fois au niveau de l'institution et au niveau de la relation médecin-malade).

Discussion des résultats

1/ Les très bons résultats sont ceux pour lesquels :

- la symptomatologie dépressive s'est rapidement estompée
- un recul suffisant a permis de constater l'absence de rechute

2/ Les bons résultats sont ceux pour lesquels les mêmes critères que ci-dessus ont été retenus mais où l'amélioration a été moins franche et où en particulier le syndrome dépressif était manifestement lié à une structure névrotique telle que la chimiothérapie ne pouvait être que symptomatique.

3/ Les résultats moyens sont ceux où seuls un ou deux symptômes ont disparu mais où la thymie n'a pas été sensiblement modifiée.

Cliniquement bon nombre de cas en fait représentent des termes de passage entre les trois modalités évolutives présentées ci-dessus ; nous avons essayé le plus rigoureusement possible de les regrouper dans le cadre défini ci-dessus. Ces rapprochements présentent un caractère évidemment artificiel inévitable.

4/ Les mauvais résultats ont été ceux où aucune amélioration ne se dessinant, nous avons dû modifier la thérapeutique. Ils sont peu nombreux et en aucun cas nous n'avons été amené à de tels changements du fait d'une intolérance.

Relation posologie-résultat

La doxépine ayant été expérimentée dans différents services ,le mode de prescription a varié et en particulier la posologie utile. Nous avons constaté que l'action antidépressive semblait faible ou très moyenne au-dessus de 150 mg de doxépine par jour (dose un peu plus basse pour les malades âgés). Au dessous de cette dose la doxépine semblait plutôt se comporter en anxiolytique qu'en antidépresseur.

Les meilleurs résultats ont à peu près tous été obtenus pour une posologie comprise entre 200 et 300 mg par jour, répartie de préférence en trois doses.

Constatations biologiques

Celles-ci portent sur :

- la numération formule sanguine
- la vitesse de sédimentation
- le taux de cholestérol total et estérifié
- la glycémie
- les tests de floculation hépatiques
- le taux d'urée sanguine.

Nous n'avons constaté globalement que peu de modifications concernant ces divers examens. Seuls les tests hépatiques furent perturbés chez des éthyliques, ce qui n'a aucune signification quant au traitement. La vitesse de sédimentation s'est montrée dans l'ensemble accélérée sans qu'il soit possible de dégager une signification précise de ce fait.

- le seul E.E.G. pratiqué chez un éthylique, a montré des troubles diffus non spécifiques qui nous semble être plus en rapport avec l'imprégnation éthylique du sujet qu'avec son traitement. Nous n'avons donc pas pu retrouver ce que signale une étude antérieure de SIMEON et COL. "Dans les bilans électroencéphalographiques la doxépine se rapproche des anti-dépresseurs tricycliques mais présente quelques traits caractéristiques de tranquillisants type Diazepam".

VII - EFFETS SECONDAIRES - INCIDENTS

Effets secondaires - Incidents

La doxépine a été prescrite sur une gamme étendue de posologies, de 100 à 300 mg. Nous avons constaté le peu d'effets secondaires du produit : seuls 16 malades ont présenté des troubles légers et rapidement réversibles. Cliniquement nous avons systématiquement surveillé chaque malade.

1/ Appareil cardio-vasculaire

Quelques cas de chute tensionnelle en début de traitement ont été mis en évidence (Cas n°2-22-32). Aucun correcteur tensionnel n'a été administré même chez les malades âgés, seul l'allongement pendant les 48 premières heures du traitement était conseillé. En fait la plupart de nos malades n'ont pas respecté ce conseil mais apparemment sans conséquence.

Une malade (cas n°27) présenta deux syncopes au bout de quatre jours d'hospitalisation. En E.E.G. révéla alors des troubles du rythme à type de bloc de branche inhérent semble-t-il plus à son âge (70 ans) qu'à la thérapeutique. Celle-ci fût continuée prudemment (100 mg) et sous surveillance stricte ; un autre E.E.G. pratiqué quelques jours plus tard ne révéla aucune modification.

2/ Appareil urinaire

Aucun cas de rétention urinaire quel que soit le sexe du malade n'a été noté.

3/ Appareil digestif

Les troubles les plus nombreux sont apparus à ce niveau. Ils ont tous été sans conséquence et rapidement réversibles. Il s'est agi :

- de sensation de bouche sèche : cas n°2, 6, 13, 14, 20, 23, 31, 34, qui ont persisté une semaine environ. Aucun traitement correcteur particulier n'a été envisagé.

- d'anorexies Cas n°6, 13, 14

- de nausées Cas n°3, 13, 14, 20, 24, 31, 34

- de constipation Cas n° 13 et 31.

Aucun de ces troubles n'a été suffisamment intense pour entraîner une diminution de posologie ou même un arrêt du traitement.

4/ Appareil génital

Chez les femmes, hormis celles présentant à leur arrivée une aménorrhée, aucun ^{cas} de suspension des menstruations n'a été signalé.

5/ Les examens neurologiques

successifs et complets n'ont montré aucune modification, hormis peut-être, une légère hyperexcitabilité réflexe. Par contre, nous devons signaler un décès survenu en cours de traitement mais dont l'étiologie est restée absolument imprécisée ; une femme de 30 ans était entrée dans le service pour syndrome dépressif et recevait 150 mg de doxépine associés à 150 mg d'oxarépam. Son état général était bon et aucune tare viscérale n'avait été détectée, il n'y avait pas d'antécédent pathologique grave connu. Huit jours après le début du traitement cette malade présen-

VII ~ CONCLUSION

tait, au retour d'un séjour de deux jours chez elle, un syndrome péritonéal brutal avec état de choc. L'intervention d'urgence révélait une nécrose pratiquement totale des 3/4 du grêle, du colon transverse et du coecum. L'analyse bactériologique mit en évidence une flore polymorphe, hautement pathogène mais sans forme véritablement dominante. Le seul argument étiologique retenu fut l'absorption par la malade quelques heures avant les troubles, de conserves de poisson qu'elle fut la seule à consommer et dont la boîte ne fut pas retrouvée. La malade mourut en état de collapsus au bout de trois jours de réanimation.

Or ce cas dramatique et sans rapport avec la thérapeutique, aucun incident sérieux ne fut remarqué au cours de l'expérimentation. La doxépine paraît remarquablement bien tolérée quelle que soit la posologie. L'âge des malades, à condition de prescrire des doses un peu plus faibles ne semble pas être une contre-indication à la prescription du produit. Nous n'avons noté aucune réaction clinique ou biologique chez nos patients les plus âgés (70-80 ans).

L'étude de 100 cas de malades déprimés, traités par la doxépine, montre un pourcentage de 79 % de bons et de très bons résultats, de 18 % de résultats moyens et de 3 % environ d'échecs. Ces chiffres témoignent donc d'une bonne activité du produit.

Le problème qui se pose alors est de savoir si l'on peut considérer ce produit comme un antidépresseur vrai, c'est à dire un inverseur de la thymie. Il est difficile de répondre à cette question : nous avons évidemment essayé avant tout d'améliorer l'état de nos malades donc de modifier leur humeur, mais, or un cas, nous n'avons enregistré aucune inversion à proprement parler consécutive au traitement. La seule malade chez laquelle nous avons dû diminuer sérieusement la posologie était une maniaco-dépressive, en phase dépressive qui brutalement a présenté un épisode d'excitation. Nous ne pouvons pas trancher quant à savoir si la malade a basculé vers l'excitation dans la cadre de sa maniacodépressive ou si le traitement antidépresseur est à l'origine de ce processus. Il semblerait vraisemblable que les deux phénomènes aient joué. La doxépine, par ses effets sur les différents éléments du syndrome dépressif, semble se ranger aux côtés d'antidépresseurs type amitriptyline. Elle semble un médicament de choix en particulier dans les syndromes dépressifs réactionnels ou névrotiques, là, où n'existent pas une trop forte inhibition.

Par contre, son excellente tolérance et sa grande maniabilité font que ce produit peut être utilisé quel que soit l'âge ou l'état somatique du malade.

Les effets tranquillissants du produit sont indéniables autour de 100 mg par jour et tendent à disparaître ensuite, rendant nécessaire l'adjonction d'un tranquillisant pur.

La convergence des effets sédatifs et tranquillissants en fait un produit relativement original dont les caractéristiques essentielles sont son activité et sa bonne maniabilité.

VIII - BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

Généralités

STACH K. et BICKELHAUPT F.

Considérations sur l'élaboration des drogues psychotropes.
Chem 93 (1962) p. 896

POLDINGER W.

Essai de corrélation entre la structure chimique et l'activité
clinique des antidépresseurs tricycliques
Congrès hongrois pour la thérapie et Pharmacologie : Budapest
6 - 11 Oct 1964

POLDINGER W.

Classification des psychotropes utilisés dans le traitement des
dépressions
(Symposium 9 - 11 Nov 1964) (Vienne)
Nervenheikinde 24 (1966) 128

Etude pharmacologique de la Doxépine

CAHEN R.

Etude pharmacologique de la 11 - diméthylaminopropylidène
6 H Dibenz (B, e) oxépine
Soc. de Biol. Séance du 6 Juillet 1968
C.R. Soc. 1968 162 n°7 p. 1331

OATES J.A., FANN Wm. E., et CAVANAUGH J.H.

Effet de la doxépine sur la sécrétion de Noradrénaline
Psychomatics 10 N°3 - Section 11, mai-juin 1969

SIMEON J. SPERO M., et FINK M.

Etude clinique et EEG sous l'effet de la doxépine
idem

RIBBENTROP A. et SCHAUMANN W.

Etude pharmacologique de la doxépine, un nouvel antidépresseur
avec composante sédatrice
Arzeimittel - Forschung Heft 8, 1965 p.863

HOBBS D.C.

Métabolisme et répartition de la doxépine dans l'organisme
Biochemical Pharmacology 18 1969 p. 1941

WOHLFARTH-RIBBENTROP A. CHAUMANN W.

Etude pharmacologique comparative des propriétés tranquilisantes
de la doxépine et des divers psycholeptiques connus
Arzneimittel-Forschung Heft 12 1969 p. 2012

PEBAY-PEYROULA F. BISMUTH C. et AUTRET A.

Premier cas français d'intoxication aiguë de la doxépine
European journal of Toxicology 1069 n°2 P. 77

La Doxépine en pathologie fonctionnelle

Symposium de Freeport sur la doxépine (8 et 9 D2c. 1068)

Med. et Hyg. (comptes-rendus) 26 Nov. 1060

Symposium de Paris sur la doxépine (24 Oct. 1969)

idem.

VAN PRAAG (Groningen)

Doxépine : détermination de sa position parmi les antidépresseurs

Ars Medici 8 1970 p. 1124

FIELDING J.M., MOWBRAY R.M., DAVIES B.

Trial of an anti anxiety Compound-Doxepin

Psychopharmacologia (Berl) 15 134-143 1969

POLDINGER W.

SPECTRE d'action et indications de la doxépine

Schweiz med. Wochen 100 1970

KRAKOWSKI A.J.

Thérapeutique biphasique dans le traitement des dépressions
avec anxiété

Numéro spécial de Psychosomatics mai-juin 1979 10 n°3

KASICH A.M.

Evaluation clinique de la doxépine et du diazépam en pathologie
gastro-intestinale

idem

HACKETT E. et KLINE N.S.

Etude comparée de l'activité antidépressive de la Doxépine
et de l'amitriptyline

Idem

SANGER M.D.

Dépression et maladies allergiques. TRAitement par la Doxépine
idem

Mc LAUGHLIN B.

Traitement de l'anxiété psychonévrotique et des dépressions
chez les malades ambulatoires. Essais de la Doxépine.

idem

COLEMAN J.

Perturbations de l'émotion associées avec les maladies organiques.
Traitement par la Doxépine.

idem

GOLDSTEIN B.J. et PINOSKY D.G.

Etude clinique de la Doxépine chez des anxieux déprimés.

idem.

JOHNSTONE E.E. et CLAGHORN J.L.

Doxépine et Chlordiazépoxide. Etude comparée chez des sujets
névrotiques ambulatoires.

idem

GALLANT C.M., BISHOP M.P., GUERRERO-FIGUERDA R., SELBY M.,
PHILIPS R.N. et R.

Doxépine et Diazépam. Etude chez 100 alcooliques chroniques
idem

RICKELS K., PERLOFF M., STEPANSKY W., DRION H.S., et SAPRA R.K.

Doxépine et Diazépam en médecine générale et en neuro-psychiatrie
idem.

LA doxépine en neuro-psychiatrie

KRAKOWSKI A.J.

Activity Study of doxepin

Psychosomatics mars-avr. 1968 p. 89

POLDINGER W., ANGST J., CORNU F., DICK M., et HEIMANN J.

Expérimentation clinique de la Doxépine dans les états
dépressifs

Arzneimittel-Forschung mai 1966 p. 650

POLDINGER W.

Etude clinique comparative de nouveaux psychotropes tricycliques
Therapeutische Umschau 23 1966 ~. 373

BERGENER M., et BEHRENDT K.

Investigation clinique de la Doxépine, un anti-dépresseur nouveau.
Arzneimittel-Forschung déc. 1966 . 1617

VU, le Président de Thèse :

VU, le Doyen de la Faculté :

VU et permis d'imprimer :

Le Président de l'Université de CAEN

